

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-127790

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)5月30日

C 07 D 403/12
239/47
239/48

Z

7451-4C
6529-4C
6529-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全10頁)

⑮ 発明の名称 N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリ
ミジンカルボキシアミド類及びその合成中間体

⑯ 特 願 平1-266004

⑰ 出 願 平1(1989)10月11日

⑱ 発 明 者	小 瀬 木 幸 司	滋賀県甲賀郡水口町古城が丘3-22
⑲ 発 明 者	石 塚 泰 博	滋賀県守山市横江町295-8
⑳ 発 明 者	上 崎 利 昭	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番地1号
㉑ 発 明 者	市 川 テ ル	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番地1号
㉒ 発 明 者	嶋 村 浩	滋賀県神埼郡五箇荘町石馬寺308-26
㉓ 発 明 者	沢 田 全 宏	滋賀県大津市大江町4丁目21番25号
㉔ 発 明 者	柳 沼 英 哉	滋賀県甲賀郡甲西町三雲2030-89
㉕ 出 願 人	森下製薬株式会社	大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号

最終頁に続く

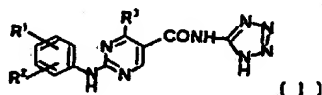
明 細 書

1. 発明の名称

N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-
アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及
びその合成中間体

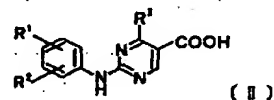
2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



(式中、R¹ 及び R² 同一又は異なっていて、水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、ニトロ基又はトリフルオロメチル基を表し、R³ は低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基又は(2,3,4,5-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ基を示す。)で表わされるN-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及び薬理学的に許容されるその塩。

2. 一般式(II)



(式中、R¹ 及び R² 同一又は異なっていて、水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、ニトロ基又はトリフルオロメチル基を表し、R³ は低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基又は(2,3,4,5-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ基を示す。)で表わされる2-アニリノ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、抗アレルギー作用を有すると共に消化性潰瘍治療剤としても有用な一般式(I)で表わされる新規なN-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及び薬理学的に許容されるその塩並びに

その製造に有用な合成中間体である一般式(Ⅱ)で示される2-アニリノ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体に関するものである。

(従来の技術)

抗潰瘍作用を有する5-ピリミジン化合物については、特開昭60-100559号公報、特開昭61-85384号公報、特開昭61-205276号公報、特開昭62-267229号公報等に記載され、また、抗アレルギー作用を有する5-ピリミジンカルボン酸類については、1,6-ジヒドロ-6-オキソ-2-フェニル-5-ピリミジンカルボン酸誘導体(米国特許4031093)や2-ベンジル-4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体(米国特許3883653及び米国特許3917835)が知られている。

更に、抗アレルギー作用及び抗潰瘍作用を有する1,6-ジヒドロ-6-オキソ-2-アニリノ-5-ピリミジン誘導体(特開昭60-100559、特開昭62-267229)が知られている。

(発明が解決しようとする課題)

本発明者らは、抗アレルギー作用及び抗潰瘍作

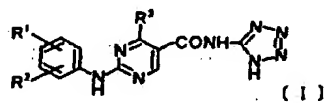
用を有するピリミジン化合物を開発することを目的とし、これらピリミジン環に、目してN-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類合成とその薬理作用について鋭意検討を行った。

(課題を解決するための手段)

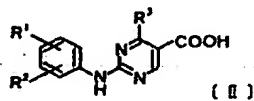
本発明者らは、上記課題を解決すべく研究した結果、従来の2-アニリノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体とは異なる特許請求項1の一般式(Ⅰ)で表されるN-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及び薬理学的に許容されるその塩に抗アレルギー作用及び抗潰瘍作用があることを見出すと共に、特許請求項2の一般式(Ⅱ)で表される2-アニリノ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体が合成中間体として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、特許請求項1の一般式(Ⅰ)

- 3 -



(式中、R¹及びR²同一又は異なっていて、水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、ニトロ基又はトリフルオロメチル基を表し、R³は低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基又は(2,3,4,5-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ基を示す。)で表わされるN-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及び薬理学的に許容されるその塩、および特許請求項2の一般式(Ⅱ)



(式中、R¹及びR²同一又は異なっていて、水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、ニトロ基又は

- 5 -

- 4 -

トリフルオロメチル基を表し、R³は低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基又は(2,3,4,5-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシ基を示す。)で表わされる2-アニリノ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体に関するものである。

特許請求項1の一般式(Ⅰ)で表される化合物は特許請求項2の一般式(Ⅱ)で表される中間体の原料に、常法に従って5-アミノ-1H-テトラゾールを反応させることにより容易に合成出来る。

上記一般式(Ⅰ)及び(Ⅱ)において、R¹及びR²の低級アルコキシ基として、メトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ及びイソブトキシが例示でき、低級アルキル基としては、ブチル基が例示でき、ハロゲン原子としては、塩素原子が例示でき、低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ及びヘキシルチオ基が例示でき、R³の低級アルコキシ基として、メトキシ、

エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ及びデカニルオキシ基が例示でき、低級アルコキシアルコキシ基としては、2-(メトキシ)エトキシ、2-(エトキシ)エトキシ、2-(イソプロポキシ)エトキシまたは2-(ブトキシ)エトキシ基が例示でき、ジ低級アルキルアミノ基としては、ジエチルアミノ基が例示できる。

次に本発明化合物の製造法について説明する。

特許請求項1の本発明化合物(Ⅰ)は、特許請求項2の化合物(Ⅱ)を常法に従って、下記の方法により製造することができる。

すなわち、N-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-置換-2-置換アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類(Ⅰ)は、脱水剤の存在下、対応する4-置換-2-置換アニリノ-5-ピリミジンカルボン酸誘導体(Ⅱ)と5-アミノ-1H-テトラゾールを反応させる方法により、合成することができる。脱水剤としては、通常N、

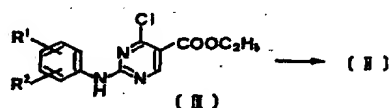
N'-カルボニルジイミダゾールが使用され、予め化合物(Ⅱ)と脱水剤をN、N'-ジメチルホルムアミド(DMF)中、室温〜50℃で、1〜5時間反応後、5-アミノ-1H-テトラゾールを加えて、さらに、50℃〜60℃で1〜5時間加熱することにより、化合物(Ⅰ)を高収率で得ることができる。反応後は反応液を希塩酸に注加し、析出した結晶を再結晶することにより目的とする化合物(Ⅰ)を純度良く得ることができる。また、化合物(Ⅰ)を再結晶すると溶媒和物として沈殿を生ずる場合があるが、水中、80〜100℃で攪拌しながら加熱後、乾燥することにより溶媒を含まない結晶として得ることができる。

次に、化合物(Ⅰ)に水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム又は炭酸カリウム等の無機アルカリ、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン等の有機アミン類を作用させ、化合物(Ⅰ)の金属塩又は有機アミン塩に導くことができる。

請求項2の本発明化合物(Ⅱ)は、下記反応式

- 7 -

で示す方法により製造することができる。



(式中、R¹、R²及びR³は前記と同じ意義を示す。)

既に、本発明者らが報告した文献(Chem. Pharm. Bull., 37, 1780(1989))記載の方法で得られる4-クロロ-2-アニリノ-5-ピリミジンカルボン酸エステル誘導体(Ⅱ)に過剰のアミン類、アルコール類又はナトリウムアルコール類を反応させた後、アルカリ加水分解することにより容易に得られる。

次に本発明を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

1. 特許請求項1の実施例

(実施例1)

N,N'-ジメチルホルムアミド(以下DMFと略す)(40ml)に2-アニリノ-4-プロポキシ-5-ピリ

- 8 -

ミジンカルボン酸(3.7 g, 0.014 mol)とN,N'-カルボニルジイミダゾール(2.9 g, 0.018 mol)を加え、攪拌しながら50℃で1時間加熱した後、この溶液に5-アミノ-1H-テトラゾール(1.5 g, 0.018 mol)を加え、さらに50℃で3時間加熱攪拌した。反応液を1N塩酸(100 ml)に注加し、析出した結晶を濾取、水洗後、DMFから再結晶した。得られた結晶を水(150ml)に加え、攪拌しながら、100℃で1時間加熱した後、結晶を濾取、乾燥することにより、N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-アニリノ-4-プロポキシ-5-ピリミジンカルボキシアミド(3.1 g, 65%)を得た。

融点: 245〜247℃

IR (neat) (nujol) cm⁻¹: 3260, 3220, 2600-3100(N-H), 1680(C=O).

Mass m/z: 340 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03(3H, t, J=7.5Hz, OCH₂CH₃), 1.86(2H, m, OCH₂CH₂CH₃), 3.00-4.00(1H, brs, NH), 4.47(2H, t, J=6.5Hz, OCH₂CH₃), 7.06(1H, m, aromatic-H), 7.35(1H, m, aromatic-H).

- 9 -

- 843 -

- 10 -

7.76(2H, d, J=7.8Hz, aromatic-H),

8.75(1H, s, pyrimidine C₄-H),

10.22(1H, brs, NH), 11.27(1H, brs, NH).

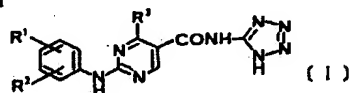
元素分析 (C₁₅H₁₁N₃O₂)

理論値 (%) : C, 52.94; H, 4.74; N, 32.92.

実測値 (%) : C, 52.87; H, 4.53; N, 32.96.

実施例 1 と同様な方法により、表 1 に記載した実施例 No. 2 ~ 4 の化合物を得た。

表 1



No.	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)
2	H	H	OCH ₃	242-243
3	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	240-242
4	H	H	H(C ₂ H ₅) ₂	154-157

〔実施例 5〕

DMF (30 ml) に 4-ブトキシ-2-(2-メトキシア

ニリノ)-5-ピリミジンカルボン酸 (3.0 g, 0.0095

mol) 及び N,N-カルボニルジイミダゾール (1.7 g,

0.01 mol) を加え、攪拌しながら 50℃ で 3 時間加

熱した後、この溶液に 5-アミノ-1H-テトラゾール

(1.5 g, 0.018 mol) を加え、さらに 50℃ で 3 時間

加熱攪拌した。反応液を 1 N 塩酸 (130 ml) に注加

し、析出した結晶を濾取、水洗後、DMF とメタノールから再結晶した。得られた結晶を水 (150 ml)

に加え、100℃ で 1 時間加熱し、結晶を濾取、乾燥することにより、N-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-ブトキシ-2-(2-メトキシアニリノ)-5-ピリミジンカルボキシアミド (2.8 g, 77%) を得た。

融点: 240~242℃

IR (KBr) (neqol) cm⁻¹ : 3385, 3325, 3200(NH),

1680(C=O).

Mass m/z : 384 (M⁺).NMR (DMSO-d₆) δ : 0.92(3H, t, J=8.0Hz,O(CH₂)₂CH₃), 1.46(2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃),1.76(2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.40-5.00(3H, brs, 3×NH), 4.48(2H, t, J=7.0Hz, OCH₂CH₂CH₃).

- 1 1 -

7.02 (3H, s, aromatic-H), 7.90(1H, d, J=8.0Hz,

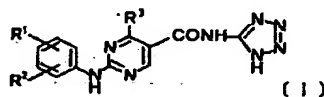
aromatic-H), 8.66(1H, s, pyrimidine C₄-H),元素分析 (C₁₇H₁₃N₃O₂)

理論値 (%) : C, 53.12; H, 5.24; N, 29.15.

実測値 (%) : C, 52.83; H, 5.31; N, 29.25.

実施例 5 と同様な方法により、表 2 に記載した実施例 No. 6 ~ 35 の化合物を得た。

表 2



No.	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)
6	H	2-OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	259-260
7	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	265-267
8	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	202-203
9	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	216-217
10	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	205-206
11	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	196-197

12	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	185-186
13	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	183-184
14	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	263-264
15	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	242-243
16	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	245-247
17	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	197-198
18	H	2-OCH ₃	OCH ₂ C ₂ H ₅	253-255
19	H	3-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	250-251
20	H	4-OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	244-246
21	H	4-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	239-242
22	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₃	218-220
23	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	192-194
24	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	196-198
25	H	2-OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	218-220
26	H	2-OCH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ CH ₃	206-208
27	H	2-OCH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ CH ₃	208-210
28	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₃	212-214
29	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	176-178
30	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	194-196
31	H	2-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	244-246

- 1 2 -

- 1 3 -

- 844 -

- 1 4 -

32	H	2- $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	218-220
33	H	2- $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	228-229
34	H	2- $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	230-232
35	H	2- $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	250-252

注) 1) (2,3,4,5- テトラヒドロフラン-2- イル) メチルオキシ基を示す。

〔実施例36〕

乾燥した DMF (50 ml) に4-プロポキシ-2-(2-プロピルチオアニリノ)-5-ピリミジンカルボン酸 (5.6 g, 0.016 mol) とN,N-カルボニル-ジイミダゾール (2.9 g, 0.018 mol) を加え、50℃で1時間加熱した後、この溶液に5-アミノ-1H-チトラゾール (2.0 g, 0.019 mol) を加え、さらに50℃で3時間加熱攪拌した。反応液を1 N-塩酸に注加し、析出した結晶を濾取、水洗後、DMFと水の混液から再結晶した。得られた結晶を水 (200 ml) に加え、攪拌しながら、100℃で1時間加熱した後、結晶を濾取し、乾燥することにより、N-(1H-チトラゾール-5-イル)-4-プロポキシ-2-(2-プロピル

チオアニリノ)-5-ピリミジンカルボキシアミド

(6.0 g, 91%) を得た。

融点: 203~204℃

IR ν_{max} (neat) cm^{-1} : 3370, 3310,

3200-3300(N-H), 1670(C=O).

Mass m/z : 414 (M^+).

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.95(3H, t, J=7.5Hz,

$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.96(3H, t, J=7.5Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$),

1.55(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.75(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

2.85(2H, t, J=7.0Hz, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.38(1H, brs, NH),

4.34(2H, t, J=6.8Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.25(2H, m,

aromatic-H), 7.48(1H, dd, $J_1=7.3\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$,

aromatic-H), 7.61(1H, dd, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$,

aromatic-H), 8.68(1H, s, pyrimidine-C-H),

9.41(1H, brs, NH), 11.26(1H, s, NH).

元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$)

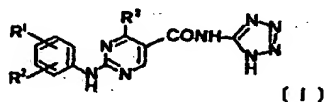
理論値 (%): C, 52.16; H, 5.35; N, 27.03.

実測値 (%): C, 52.09; H, 5.42; N, 27.21.

実施例36と同様な方法により、表3に記載した実施例No. 37~78の化合物を得た。

- 15 -

表 3



No.	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)
37	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	240-242
38	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	213-214
39	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	184-185
40	H	2- SCH_3	$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	246-247
41	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	173-175
42	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	181-183
43	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	184-185
44	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	174-175
45	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	236-238
46	H	2- SCH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	178-179
47	H	2- SCH_3	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}^{11}$	234-235
48	H	2- SCH_2CH_3	OCH_2CH_3	228-229
49	H	2- SCH_2CH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	221-223

- 17 -

- 16 -

50	H	2- SCH_2CH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	208-209
51	H	2- SCH_2CH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	172-173
52	H	2- SCH_2CH_3	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	156-157
53	H	2- SCH_2CH_3	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}^{11}$	226-227
54	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	OCH_3	203-205
55	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	OCH_2CH_3	225-226
56	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	178-199
57	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	180-181
58	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	OCH_3	196-198
59	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	OCH_2CH_3	211-212
60	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	189-191
61	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	175-176
62	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	177-178
63	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	173-174
64	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	OCH_3	181-183
65	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	OCH_2CH_3	194-195
66	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	185-186
67	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	181-182
68	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	161-162
69	H	2- $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	OCH_3	183-184

- 18 -

70	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	189-190
71	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	181-182
72	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	184-185
73	2-OCH ₃	5-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	233-234
74	H	2-Cl	O(CH ₂) ₂ CH ₃	230-232
75	H	3-CP ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	252-254
76	H	3-CP ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	254-256
77	H	3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ CH ₃	267-269
78	H	4-(CH ₃) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	245-247

注) 1) (2,3,4,5- テトラヒドロフラン-2- イル)

メチルオキシ基を示す。

2. 特許請求項2の実施例

(実施例79)

4-クロロ-2-(2-メトキシアニリノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(7.7 g, 0.025 mol) を n-ブタノール(50 ml) に溶解し、2時間加熱還流した。溶液を減圧留去し、残渣にエタノール(25 ml) と5% 水酸化カリウム水溶液(37 ml) を加え、80℃で攪拌しながら1時間加熱した。反応

液を冷却した後、10% 塩酸でpH 4 に調整した。析出した結晶を濾取、水洗後、エタノールと水の混液から再結晶することにより、2-(2-メトキシアニリノ)-4-プトキシ-5-ピリミジンカルボン酸(5.9 g, 74 %)を得た。

融点: 160~162℃

IR ν_{max} (neujol) cm⁻¹: 3370(O-H),

2400-3250(N-H), 1715(C=O).

Mass m/z: 317 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.90(3H, t, J=7.0Hz,

(CH₂)₂CH₃), 1.20-1.90(4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃),

3.82(3H, s, OCH₃), 4.36(2H, t, J=7.0Hz, OCH₂),

6.80-7.10(3H, m, aromatic-H), 7.50-10.00(1H, brs,

NH), 8.00(1H, d, J=8.0Hz, aromatic-H), 8.38(1H,

brs, NH), 8.64(1H, s, pyrimidine C-H).

元素分析 (C, H, N, O, %)

理論値 (%): C, 60.56; H, 6.03; N, 13.24.

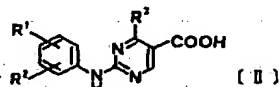
実測値 (%): C, 60.27; H, 5.89; N, 13.08.

実施例79と同様な方法により、種々のジアルキルアミン又はアルコール類を反応させ、表4に記載

- 19 -

した実施例No. 80~111 の化合物を得た。

表 4



No.	R ¹	R ²	R ³	融点(℃)
80	H	H	H(C ₂ H ₅) ₂	170-171
81	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	163-164
82	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	157-159
83	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	149-151
84	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	169-170
85	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	142-144
86	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	138-139
87	H	4-OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	237-238
88	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₃	186-187
89	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₃	179-180
90	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₃	175-176
91	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₃	174-175
92	H	2-SCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	132-133

- 21 -

- 20 -

93	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	113-114
94	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	130-131
95	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	128-129
96	H	2-S(CH ₃) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	107-108
97	H	2-SCCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	149-150
98	H	2-SCCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	139-140
99	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	153-154
100	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	131-132
101	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	120-121
102	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	110-111
103	H	2-SCCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	122-123
104	H	2-SCCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	127-128
105	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	141-143
106	H	2-S(CH ₂) ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	123-124
107	H	2-SCCH ₃	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	160-161
108	H	2-SCCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	101-102
109	H	2-SCCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	112-113
110	H	2-SCCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	116-117
111	H	2-SCCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	118-119

- 22 -

(実施例112)

n-プロパノール(100 ml)に金属ナトリウム(1.4 g, 0.06 mol)を溶解後、4-クロロ-2-(2-メトキシアニリノ)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(9.2 g, 0.03 mol)を加え、1時間加熱還流した。溶液を減圧下留去した後、残渣に5% 水酸化カリウム水溶液を加え、攪拌しながら50℃で1時間加熱した。反応液を冷却した後、10%塩酸でpH4に調整した。析出した結晶を濾取、水洗後、DMFと水の混液から再結晶し、2-(2-メトキシアニリノ)-4-プロパキシ-5-ピリミジンカルボン酸

(6.1 g, 67%)を得た。

融点: 186~188℃

IR ν_{max} (neqol) cm^{-1} : 3250(O-H),

2300-3200(N-H), 1675(C=O).

Mass m/z : 303 (M^+).

NMR (DMSO- d_6) δ : 0.98(3H, t, J=7.0Hz, $(CH_2)_3CH_3$), 1.86(2H, m, $OCH_2CH_2CH_3$), 3.37(1H, brs, NH), 3.82(3H, s, OCH_3), 4.30(2H, t, J=7.0Hz, $OCH_2CH_2CH_3$), 6.80-7.10(3H, m, aromatic-H),

7.90-8.10(1H, m, aromatic-H), 8.64(1H, s,

pyrimidineC4-H), 11.00-13.50(2H, brs, 2×NH).

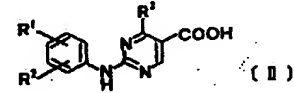
元素分析 ($C_{15}H_{17}N_3O_4$)

理論値(%): C, 59.40; H, 5.65; N, 13.85.

実測値(%): C, 59.23; H, 5.61; N, 13.99.

実施例112と同様な方法により、種々のナトリウムアルコラート類を反応させ、表5に記載した実施例No.113~156の化合物を得た。

表 5



No.	R ¹	R ²	R ³	融点(℃)
113	H	H	OCH ₃	237-239
114	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	241-243
115	H	H	O(CH ₂) ₄ CH ₃	252-254
116	H	2-OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	259-260
117	H	2-O(CH ₂) ₃ CH ₃	OCH ₃	184-186
118	H	2-O(CH ₂) ₄ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	158-160

- 2 3 -

119	H	2-O(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	144-146
120	H	2-OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	184-186
121	H	2-OCH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₃ CH ₃	170-172
122	H	2-OCH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₄ CH ₃	145-147
123	H	2-O(CH ₂) ₃ CH ₃	OCH ₃	169-171
124	H	2-O(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	148-150
125	H	2-O(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₄ CH ₃	125-127
126	H	2-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₃ CH ₃	166-168
127	H	2-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₄ CH ₃	138-140
128	H	2-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	144-146
129	H	3-OCH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	270-271
130	H	3-CP ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	275-277
131	H	3-CP ₃	O(CH ₂) ₄ CH ₃	282-284
132	H	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	209-211
133	H	2-Cl	O(CH ₂) ₃ CH ₃	175-177
134	H	3-NO ₂	O(CH ₂) ₃ CH ₃	298-300
135	H	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	243-245
136	H	3-OCN ₂	O(CH ₂) ₃ CH ₃	252-254
137	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	143-145
138	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₄ CH ₃	132-134

- 2 5 -

- 2 4 -

139	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH(CH ₃) ₂	135-137
140	H	2-OCH ₃	O(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₃ CH ₃	123-124
141	H	2-OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₄ O ¹⁾	146-147
142	H	4-OCH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	252-253
143	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	143-144
144	H	2-SCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	138-139
145	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	134-135
146	H	2-S(CH ₂) ₄ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	145-146
147	H	2-S(CH ₂) ₅ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	147-148
148	H	2-S(CH ₂) ₆ CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	122-123
149	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₃	163-164
150	H	2-S(CH ₂) ₃ CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₃	123-124
151	H	2-S(CH ₂) ₄ CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₃	131-132
152	H	2-S(CH ₂) ₅ CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₃	127-128
153	H	2-SCH ₃	O(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₃ CH ₃	108-109
154	H	2-SCH ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₃ CH ₃	108-109
155	H	2-SCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₄ O ¹⁾	135-137
156	H	2-SCH ₂ CH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₄ O ¹⁾	120-121

注) 1) (2,3,4,5- テトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシ基を示す。

- 847 -

- 2 6 -

3. 請求項1の化合物の薬理試験例

(試験例1)

(塩酸-エタノールによる急性胃粘膜損傷)

24時間絶食したSD系雄性ラット(体重160～250g)1群6匹に、被験化合物を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液の懸濁液として30mg/kgを経口投与し、30分後に塩酸-エタノール(60%エタノール中150mMの塩酸を含む)を体重100g当たり0.5mlを経口投与して胃粘膜損傷を引き起こした。1時間後に顕性脱臼によりラットを致死させ、胃を摘出し1%ホルマリン10mlを胃内に注入し、さらに同液中に10分間浸し固定した後、大腸に沿って切開し解剖顕微鏡下(10倍率)で顕胃部に発生している損傷の長さを測定し、1匹当りの総和を潰瘍係数とした。

対照群には前記溶液(0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液)のみを投与した。潰瘍形成に対する抑制率は次式により算出した。

$$\text{抑制率} = \frac{A-B}{A} \times 100 (\%)$$

- 27 -

(Shay H. et al., Gastroenterology (ed by Bockus H. L., 1.420, (1963), Saunders Co., Philadelphia, London) に従って幽門部を結紮した。腹部を縫合し4時間放置後、エーテルで致死せしめ、胃を摘出し貯留している胃液を採取した。採取した胃液を3000rpm、15分間遠心分離し、胃液量を測定した後、酸排出量を自動滴定装置(PH84, Adu 80, TTT80, Radiometer 社製)を用いて0.1N-NaOHで滴定した。被験化合物は100mg/kgの投与量で幽門結紮直後に十二指腸内に投与した。対照群には上記溶液のみを投与した。

胃液分泌量及び胃酸分泌量に対する抑制率は、次式により算出した。

$$\text{抑制率} = \frac{A-B}{A} \times 100 (\%)$$

A: 対照群の酸排出量

B: 被験化合物投与群の酸排出量

試験結果を第7表に示した。

A: 対照群の潰瘍係数

B: 被験化合物投与群の潰瘍係数

試験結果を第6表に示した。

第 6 表

実施例No. 抑制率(%)		実施例No. 抑制率(%)	
7	63	34	76
8	53	35	60
24	90	61	89
28	92	73	97
33	99		

(試験例2)

(胃酸分泌抑制作用)

雄性SDラット購入後、体重160～250gの健康なものを選び実験に使用した。被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液の懸濁液とした。ラットを1群5匹とし、24時間絶食後エーテル無麻酔下に開腹し、シェイらの方法

- 28 -

第 7 表

実施例No. 抑制率(%)		実施例No. 抑制率(%)	
8	74	36	68
24	64	55	60
32	64	61	93
34	59	73	54
35	62		

(試験例3)

(抗アレルギー作用-ラット48時間PCA反応)

体重180～230gのウイスター系雄性ラット背部皮内に生理食塩液で35倍希釈した抗卵白アルブミンラット血清を0.1mlずつ4箇所注射して受動的に感作した。48時間後、抗原5mg及びエバンス青5mgを含む生理食塩液1mlを大腸静脈内に投与した。30分後、動物を放血致死させ、皮膚を剥離して潰瘍部の面積を測定した。

被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロース

- 29 -

- 848 -

- 30 -

スナトリウム水溶液の懸濁液として100 mg/kg を抗原投与の1時間前に経口投与した。

その 果を第8表に示した。多くの化合物は、強い抗アレルギー作用を有していることを見出した。

第 8 表

実施例No.	抑制率(%)	実施例No.	抑制率(%)
7	80	41	87
17	80	45	83
24	81	47	79
26	87	51	88
28	72	56	92
32	87	57	71
33	94	60	71
34	99	61	79
35	85	69	76
36	95	70	74
38	76	73	98
39	81	74	85

〔発明の効果〕

特許請求項1の一般式(Ⅰ)で表わされる化合物は、細胞保護作用、胃酸分泌抑制作用による抗潰瘍作用を有すると共に抗アレルギー作用を有することが明らかとなった。

すなわち、本発明によれば、攻撃因子の抑制作用と防御因子の増強作用を併せ持つ抗潰瘍剤を提供できると共に抗アレルギー剤としても有用な薬剤を開発することができる。

また、特許請求項2の一般式(Ⅱ)で示される化合物は、一般式(Ⅰ)で示される特許請求項1の化合物の製造に有用な合成中間体である。

特許出願人 森下製薬株式会社

- 3 1 -

- 3 2 -

第1頁の続き

©Int. Cl. 5

C 07 D 405/14
// A 61 K 31/505

識別記号


ABF
ACL

庁内整理番号

7451-4C
7252-4C

⑦発明者 大木 正彦 滋賀県野洲郡野洲町富波乙720番地77号

手続補正 (自発)

平成 2 年 6 月 // 

特許庁長官殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第266004号

2. 発明の名称

N-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-
アニリノ-5-ピリミジンカルボキシアミド類及
びその合成中間体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号

名称 森下製薬株式会社

代表者 弓野康三

4. 補正命令の日付 自発

5. 補正により増加する請求項の数 0

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

方式
審査



- 2 -

7. 補正の内容

(1) 明細 第19頁、第4行目の「 $O(CH_2)_3CH_3$ 」

を「 $O(CH_2)_4CH_3$ 」と補正する。

(2) 同第25頁、第11行目の「 $3-OCH_3$ 」を「

$4-OCH_3$ 」と補正する。

(3) 同第26頁、第14行目の「 $O(CH_2)_3CH_3$ 」を

「 $O(CH_2)_4CH_3$ 」と補正する。